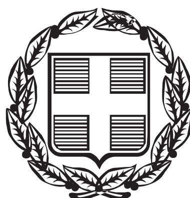


ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ **Αρ. Φύλλου 609**

8 Μαΐου 2000

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

(1)

Ανάκληση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος PONDERAL

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Με την απόφαση με αρ. 13708/13.4.2000 του ΕΟΦ ανακλήθηκε, βάσει των διατάξεων του άρθρ. 5 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91, η άδεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος PONDERAL.

Δραστική ουσία: FENFLURAMINE HYDROCHLORIDE

Μορφή: Κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης 60mg/CAP.

Δικαιούχος: LABORATOIRES SERVIER ΓΑΛΛΙΑΣ

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: SERVIER HELLAS ΕΠΕ.

με βάση τα επιστημονικά πορίσματα που παρουσιάσθηκαν από τον EMEA.

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΕΞΦΑΙΝΦΛΟΥΡΑΜΙΝΗ ΚΑΙ ΦΑΙΝΦΛΟΥΡΑΜΙΝΗ

Στις 22 Οκτωβρίου 1997, πέραν της κοινοποίησης στον EMEA, εκ μέρους ορισμένων κρατών μελών, της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας στην επικράτειά τους των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη, ύστερα από αναφορές παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων, το θέμα παραπέμφθηκε στην CPMP δυνάμει του άρθρου 15α της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου, όπως έχει τροποποιηθεί.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Τα δύο κυριότερα θέματα ασφάλειας που εξετάστηκαν ήταν η πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση (Primary Pulmonary Hypertension, PPH) και οι παθήσεις των καρδιακών βαλβίδων, υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση

Αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών

Επανεξετάστηκαν όλα τα περιστατικά πνευμονικής υπέρτασης που εμφανίστηκαν σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί δεξφαινφλουραμίνη ή φαινφλουραμίνη (αναφορές μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 1998).

Σε παγκόσμια κλίμακα, πριν από την 1η Ιανουαρίου 1995 (βάση για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δεξφαινφλουραμίνης και της φαινφλουραμίνης κατά την προηγούμενη παραπομπή δυνάμει του άρθρου 12 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου), είχαν συγκεντρωθεί 158 συνολικά αναφορές πνευμονικής υπέρτασης για τις οποίες υπήρχε η υπόνοια ότι επρόκειτο για ανεπιθύμητη ενέργεια, οι περισσότερες από τις οποίες προέρχονταν από την Ευρώπη. Έκτοτε και μέχρι την 31η Δεκεμβρίου 1998, συγκεντρώθηκαν 212 νέες αναφορές, οι περισσότερες από τις οποίες προέρχονταν από τις ΗΠΑ. Από το σύνολο των 370 περιστατικών πνευμονικής υπέρτασης που αναφέρθηκαν, τα 105 καταχωρίστηκαν ως πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση. Όσον αφορά τα υπόλοιπα περιστατικά, τα συλλεγέντα στοιχεία δεν κατάστησαν δυνατή την περαιτέρω κατάταξή τους.

Οι εκτιμήσεις της συχνότητας εμφανίσεως με βάση τις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών είναι στο σύνολο τους σχετικά παρόμοιες στις ΗΠΑ (1/301 000 ασθενομήνες) και στην Ευρωπαϊκή Ένωση (1/375 000 ασθενομήνες). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι τα περισσότερα περιστατικά που σημειώθηκαν στις ΗΠΑ αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά της δεξφαινφλουραμίνης (Ιούνιος 1996), ενώ πριν από αυτή την ημερομηνία είναι πιθανό ο αριθμός των αδήλωτων περιστατικών να ήταν υψηλός. Συνεπώς, η εκτίμηση της συχνότητας εμφανίσεως είναι πιθανότατα ανακριβής.

Φαρμακοεπιδημιολογικά δεδομένα

Το Μάρτιο του 1995, η έκθεση σχετικά με τη διεθνή μελέτη για την πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (International Primary Pulmonary Hypertension Study, IPPHS) επιβεβαίωσε οτι η χρήση ανορεξιογόνων συσχετίζεται ιδιαίτερα με αυξημένο κίνδυνο πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης (PPH). Στην έκθεση προσδιορίζονται ειδικοί παράγοντες κινδύνου, όπως μεταξύ άλλων ΔΣΜ >30kg/m^2 και συνολική διάρκεια αγωγής μεγαλύτερη από 3 μήνες. Ο κίνδυνος αυτός εξετάστηκε διεξοδικά στο πλαίσιο της προηγούμενης διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 12 και αντικατοπτρίζεται στις τροποποιήσεις της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως εγκρίθηκε από την CPMP.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης IPPHS, τα ετήσια περιστατικά πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται ότι κυμαίνονται στα 1-2 περιστατικά ανά 1 000 000 άτομα,

ο δε κίνδυνος πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης πολλαπλασιάζεται επί 30 όταν χρησιμοποιούνται ανορεξιογόνα για διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών.

Η τελική έκθεση της μελέτης IPPHS θεώρησε όλα τα ανορεξιογόνα ως μία ομάδα. Οι φαινφλουραμίνες αποτέλεσαν την πλειοψηφία αυτών. Έκτοτε τα αποτελέσματα που περιορίζονται στα παράγωγα των φαινφλουραμινών αναφέρονται αντίστοιχα («New England Journal of Medicine» της 11ης Φεβρουαρίου 1999). Ο υπολογιζόμενος προσαρμοσμένος λόγος των πιθανοτήτων σύνδεσης των παραγώγων των φαινφλουραμινών με PPH ήταν 6,3 (95% CI 2,5 προς 15,6).

Πολλά ήταν τα ερωτήματα (μερικά μάλιστα αποτέλεσαν θέμα δημοσίευσης) που ανέκυψαν στους κόλπους της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τη μελέτη IPPHS και υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας κατά τη διαδικασία της προσφυγής. Εντούτοις, η CPMP προέβη σε επαναξιολόγηση της μελέτης IPPHS υπό το φως των προβληθέντων επιχειρημάτων και έκρινε ότι αυτά δεν ανέτρεπαν τα πορίσματα της μελέτης. Για το λόγο αυτό η CPMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εξακολουθούν να ισχύουν τα βάσιμα αποδεικτικά στοιχεία της μελέτης αυτής που συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης αιτιώδους σχέσης μεταξύ των ανορεξιογόνων και της PPH.

Βαλβιδοπάθειες

Αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών

Η συχνότητα εμφανίσεως βαλβιδοπαθειών που έχουν επιβεβαιωθεί με ηχοκαρδιογράφημα παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις από χώρα σε χώρα, η δε υψηλότερη παρατηρείται στις ΗΠΑ (1/41 000 ασθενομήνες, 1/1 396 000 στην ΕΕ).

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των αναφερθεισών βαλβιδοπαθειών είναι: ασθενείς, κυρίως γυναίκες, στις οποίες χορηγούνται συνήθως ανορεξιογόνα με μέση διάρκεια αγωγής 5 μήνες κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Οι αναφορές αφορούσαν κυρίως ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, η οποία ήταν συμπτωματική τουλάχιστον στον 50% των περιστατικών.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Εκτός από τις τρεις διεξοδικά εξετασθείσες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί στο περιοδικό New England Journal of Medicine (Jick et al,1998, Weissman et al 1998. Khan et al,1998), αναλύθηκαν εκτενώς και άλλες διαθέσιμες μελέτες. Πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένες από τις μελέτες υπήρχαν μόνο σε μορφή περίληψης.

Οι επιδημιολογικές μελέτες μπορούν να ομαδοποιηθούν ως εξής:

- Μελέτες που δεν υποδηλώνουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της δεξφαινφλουραμίνης ή της φαινφλουραμίνης και βαλβιδοπαθειών

Οι Hepp (1998), Biro (1998) και Davidoff (1998) πραγματοποίησαν ηχοκαρδιογραφικές συγκριτικές μελέτες οι οποίες απέτυχαν να βρουν διαφορά μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει αυτές τις ουσίες και εκείνων που δεν τις είχαν λάβει. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές δεν ήταν τυφλές (Hepp και Biro, το στοιχείο αυτό δεν είναι γνωστό για τη μελέτη Davidoff) και/ή περιελάμβαναν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή διάρκειας μικρότερης των 3 μηνών.

- Μελέτες που υποδηλώνουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της δεξφαινφλουραμίνης ή της φαινφλουραμίνης και των βαλβιδοπαθειών.

Μεταξύ αυτών:

- Η μελέτη του Jick (1998) διαπίστωσε αύξηση των συμπτωματικών βαλβιδοπαθειών που συσχετίζεται με αγωγή με δεξφαινφλουραμίνη ή φαινφλουραμίνη σε πληθυσμό μελέτης.
- Ορισμένες ηχοκαρδιογραφικές μελέτες βρήκαν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της χρήσης δεξφαινφλουραμίνης ή φαινφλουραμίνης και των επεισοδίων παλινδρόμησης αίματος δια των βαλβίδων (Khan, 1998, Weissman 1998, Gardin, 1998, Ryan, 1998, μελέτη του Khan με διαβητικούς ασθενείς).
- Ορισμένες από τις μελέτες έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου και της διάρκειας αγωγής (Jick, 1998, Gardin, 1998, Ryan Wyeth-Ayerst, 1999, αρχική μελέτη του FDA, Gross, 1998, Ryan, 1998).
- Ορισμένες από τις μελέτες βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου και της θεραπευτικής δόσης (Gross, 1998, Li, 1998).

Αυτά τα αποτελέσματα που εξαρτώνται από τη δόση και τη διάρκεια της αγωγής, στοιχειοθετούν την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης. Μπορούν επίσης να ερμηνεύσουν, ενδεχομένως, το γεγονός ότι σε ορισμένες μελέτες μικρής διάρκειας δεν βρέθηκαν βαλβιδοπάθειες, ή, όταν αυτές τεκμηριώθηκαν, ήταν λιγότερο σοβαρές απ' ό,τι θα κρινόταν με βάση τα κριτήρια του FDA. Ένας άλλος πιθανός λόγος στον οποίο οφείλονται οι διαφορές μεταξύ των μελετών μπορεί να συνίσταται στις διαφορές της εκτίμησης της παλινδρόμησης αίματος.

Δεδομένα από περιπτωσιολογικές εκθέσεις και επιδημιολογικές μελέτες Jick et al 1998, Khan et al 1998, Weissman et al 1998, Hepp 1998, Biro & Kustas 1998, Gardin 1998, Shively 1998, Davidoff 1998, Ryan T et al 1999, Kahn et al 1998, Ryan et al 1998, Wee et al 1998, Don Michael et al 1998, Initial FDA Study, Rasmussen et al 1997, Orlandi et al 1998, Gross et al 1998, Griffen & Anchors 1998, Sander et al 1998, Fisher & Rudin 1998, Bowen et al 1998, Fowles et al 1998, Marinella & Berettoni 1997, Prate et al 1992, Evrard 1990, Caccitolo et al 1998, Bowen et al 1997, Li et al 1998, Malak et al 1998, Blackburn et al 1998, Cannistra et al 1997, Cannistra et al 1998, Phinney et al 1998, Khan et al 1998) υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ της χρήσης δεξφαινφλουραμίνης και φαινφλουραμίνης και της εμφάνισης παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς, και κυρίως της αορτικής βαλβίδας.

Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας παρουσίασαν μερικά πρόσφατα δεδομένα, με τη μορφή περιλήψεων, σχετικά με την έκβαση των παθήσεων των καρδιακών βαλβί-

δων. Οι περιλήψεις αυτές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι βαλβιδοπάθειες που αναφέρονται σε σχέση με τη χρήση ανορεξιογόνων ενδέχεται να παρουσιάζουν στοιχεία υποχώρησης και είναι πιθανόν να μην συνδέονται με κλινικώς σημαντικές επιπλοκές. Ωστόσο, αυτά τα ιδιαίτερα περιορισμένα στοιχεία δεν καθιστούν δυνατή την εξαγωγή οποιουδήποτε σαφούς συμπεράσματος.

Συνολικό συμπέρασμα σχετικά με τις παθήσεις των βαλβίδων της καρδιάς.

Περιπτωσιολογικές μελέτες δείχνουν ότι:

- Αυτές οι βαλβιδοπάθειες μπορεί να είναι σοβαρές, σε ορισμένες δε περιπτώσεις χρειάζεται χειρουργική επέμβαση.
- Παρ' όλο που μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί καμιά αύξηση της επίπτωσης της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, ο κίνδυνος αυτός δεν μπορεί να αποκλεισθεί, ούτε ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.
- Δεν υπάρχουν οριστικά δεδομένα σχετικά με την κλινική πορεία (επιδείνωση ή ύφεση) αυτών των βαλβιδοπαθειών.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι:

- Οι πιο πειστικές συγκριτικές μελέτες κλίνουν υπέρ της πραγματικής συσχέτισης μεταξύ δεξφαινφλουραμίνης και φαινφλουραμίνης και της εμφάνισης βαλβιδοπαθειών.
- Η συσχέτιση μπορεί να είναι αιτιολογικής φύσης, γεγονός που υποστηρίζεται από τις επιδράσεις που όπως προτείνεται σε ορισμένες μελέτες εξαρτώνται από τη δοσολογία και τη διάρκεια αγωγής.
- Ο επιπολασμός των βαλβιδοπαθειών μπορεί να αυξηθεί ελαφρώς μόνον όταν η διάρκεια αγωγής είναι μικρή, δηλαδή κάτω από 3 μήνες. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να εξηγήσουν το χαμηλό αριθμό αναφορών στην Ευρώπη.
- Η συσχέτιση ισχύει για τη δεξφαινφλουραμίνη και τη φαινφλουραμίνη σε μονοθεραπεία. Εξακολουθεί να είναι ασαφές κατά πόσον η συνδυασμένη αγωγή με άλλα ανορεξιογόνα επαυξάνει τον κίνδυνο. Ορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση, τα οποία όμως δεν είναι σαφή διότι υπεισέρχεται το γεγονός ότι κατά τη συνδυασμένη αγωγή η διάρκεια αγωγής είναι μεγαλύτερη.
- Οι κλινικές συνέπειες αυτών των βαλβιδοπαθειών δεν μπορούν να τεκμηριωθούν με ακρίβεια ο δε κίνδυνος λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας παραμένει άγνωστος.

Μολονότι δεν έχει καθοριστεί μηχανισμός αιτιώδους σχέσης και παρά τις μεγάλες διαφορές στη συχνότητα των αυθόρμητων αναφορών παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς που συνδέονται με τη χρήση δεξφαινφλουραμίνης και φαινφλουραμίνης, η CPMP κατέληξα στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία από τις αυθόρμητες αναφορές και ο μεγάλος αριθμός των επιδημιολογικών μελετών υποδηλώνουν ότι υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς σε ασθενείς που λαμβάνουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, μπορούν να συναχθούν τα εξής:

Η δεξφαινφλουραμίνη και η φαινφλουραμίνη σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα προκάλεσαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, το μέσο αποτέλεσμα (διαφορά μεταξύ χρησιμοποιούμενης δραστικής ουσίας και εικονικού φαρμάκου) ήταν μέτριο και δεν ξεπερνούσε ποτέ τα 3-4 kg ανεξάρτητα από τη διάρκεια της αγωγής. Παρ' όλα αυτά, σε μία μονοετή μελέτη INDEX με δεξφαινφλουραμίνη, τα αποτελέσματα ήταν πιο πειστικά, όταν ελήφθησαν υπόψη τα άτομα που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή, δηλαδή οι ασθενείς που έχασαν τουλάχιστον το 10% του αρχικού τους βάρους, που θεωρείται κλινικά σημαντική απώλεια βάρους σε σχέση με τους παράγοντες κινδύνου. Το ποσοστό των ανταποκριθέντων είναι σχεδόν διπλάσιο στην ομάδα της δεξφαινφλουραμίνης από εκείνο της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

- Η μακροχρόνια διατήρηση της μείωσης του βάρους έχει αποδειχθεί για τη δεξφαινφλουραμίνη και τη φαινφλουραμίνη, κατά τη διάρκεια αγωγής για 1 έτος.
- Η μείωση του βάρους δεν συνοδευόταν από αλλαγές της συμπεριφοράς.
- Η μείωση του βάρους δεν προκάλεσε αλλαγή στην κατανομή του λίπους, στοιχείο που είναι αναγνωρισμένος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Οι επιπτώσεις στους παράγοντες κινδύνου όσον αφορά το μεταβολισμό ήταν οι αναμενόμενες ως αποτέλεσμα της απώλειας βάρους και δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στη δεξφαινφλουραμίνη ή τη φαινφλουραμίνη.
- Αμέσως μόλις διεκόπη η αγωγή παρατηρήθηκε ανάκτηση βάρους.

Ο στόχος της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας συνίσταται στην επίτευξη ουσιαστικής κλινικώς και μόνιμης απώλειας βάρους, χάρη στην οποία μπορεί να μειωθούν ο παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων και άλλοι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου καθώς και η σχετική νοσηρότητα και θνησιμότητά τους. Αυτός ο στόχος μπορεί να επιτευχθεί μόνον με μακροχρόνια αγωγή. Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται σε συσσωρευμένες επιστημονικές γνώσεις που έχουν αποκτηθεί με την πάροδο των ετών και αναφέρεται στις τρέχουσες ιατρικές συστάσεις. Επομένως, η περιορισμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της δεξφαινφλουραμίνης και της φαινφλουραμίνης πρέπει να εκτιμηθεί σε σχέση με τα χαρακτηριστικά ασφάλειας που παρουσιάζουν.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η CPMP, αφού εξέτασε τους λόγους της προσφυγής που υπέβαλαν οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας καθώς και όλα τα διαθέσιμα στοιχεία, κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα σχετικά με τη συνολική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα:

Όσον αφορά την ασφάλεια, πέραν του γνωστού κινδύνου πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, ο οποίος έχει ληφθεί πλήρως υπόψη στην απόφαση της 9ης Δεκεμβρίου 1996 της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, φαρμακοεπιδημιολογικά στοιχεία και αυθόρμητες αναφορές παρέχουν ενδείξεις ότι η δεξφαινφλουραμίνη και η φαινφλουραμίνη συσχετίζονται με την εμφάνιση παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς, και κυρίως της αορτικής βαλβίδας.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, η δεξφαινφλουραμίνη και η φαινφλουραμίνη μπορούν να θεωρηθούν ότι έχουν επιδείξει μέτρια οφέλη στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στο πλαίσιο αγωγής διάρκειας ενός έτους. Δεδομένου ότι στόχος μιας αγωγής κατά της παχυσαρκίας πρέπει να είναι η μείωση των κλινικώς σχετικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, οι επιπτώσεις της δεξφαινφλουραμί-

νης και της φαινφλουραμίνης ως προς αυτές τις παραμέτρους δεν είναι σαφείς, ενώ ενδέχεται να είναι επουσιώδεις.

Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας στους λόγους της προσφυγής που υπέβαλαν γραπτώς ανέφεραν ότι δεν υπήρχαν αποδεικτικά στοιχεία από τα οποία να προκύπτει αρνητική σχέση ωφέλειας-κινδύνου για τη δεξφαινφλουραμίνη και τη φαινφλουραμίνη. Η θέση αυτή άλλαξε κατά τις προφορικές εξηγήσεις στη συνεδρίαση της CPMP του Ιουλίου του 1999, όταν οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας παραδέχθηκαν ότι η σχέση ωφέλειας - κινδύνου είναι αρνητική επί του παρόντος και πρότειναν να διατηρηθεί η αναστολή της χρήσης αυτών των ουσιών εν αναμονή της διαθεσιμότητας περαιτέρω στοιχείων. Εντούτοις, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας δεν υπέβαλαν στοιχεία τα οποία να δικαιολογούν την επανεξέταση της γνώμης της CPMP. Επιπλέον, δεν πρότειναν συμπληρωματικές προφυλάξεις για την αντιμετώπιση του προβλήματος που αφορά την ασφάλεια, ήτοι των παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς.

Για το λόγο αυτό, η CPMP, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά ασφάλειας και την περιορισμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου της δεξφαινφλουραμίνης και της φαινφλουραμίνης είναι δυσμενής και εισηγήθηκε την αφαίρεση των αδειών κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη.

ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Τον Απρίλιο του 1999

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη, η οποία έγινε βάσει του άρθρου 15α της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου, όπως έχει τροποποιηθεί
- η επιτροπή συμφώνησε ότι υπάρχει ιδιαίτερη ανησυχία ως προς την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη σχετικά με τον κίνδυνο πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης και βαλβιδοπαθειών και ότι συνεπώς τα χαρακτηριστικά ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη δεν είναι αποδεκτά υπό κανονικές συνθήκες χρήσης
- η επιτροπή συμφώνησε ότι, λαμβανομένων υπόψη των στόχων της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη είναι περιορισμένη, δεδομένου ότι το αποτέλεσμα που έχει η απώλεια βάρους στους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων και σε άλλους αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου μπορεί να επιτευχθεί μόνον μετά από μακροχρόνια αγωγή
- η επιτροπή έκρινε κατά συνέπεια ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη είναι δυσμενής και ότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να κυκλοφορούν στην αγορά, και ότι, για το λόγο αυτό, πρέπει να ανακληθούν οι άδειες κυκλοφορίας τους.

Το Μάιο του 1999, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας άσκησαν προσφυγή κατά της γνώμης της CPMP. Η CPMP εξέτασε τους λόγους της προσφυγής και άκουσε τις προφορικές εξηγήσεις των κατόχων των αδειών κυκλοφορίας κατά τη συνεδρίαση της του Ιουλίου του 1999. Η CPMP ενέκρινε τελική γνώμη την 31η Αυγούστου 1999, εισηγούμενη εκ νέου την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη και την αναθεώρηση του παραρτήματος Ι της γνώμης της της 22ας Απριλίου 1999.

Κατά συνέπεια, ο ΕΜΕΑ εισηγείται την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη.

Η Διευθύντρια

ΙΟΥΛΙΑ ΓΙΩΤΑΚΗ

(2)

Ανάκληση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος ISOMERAN

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Με την απόφαση με αρ. 6904/13.4.2000 του ΕΟΦ ανακλήθηκε, βάσει των διατάξεων του άρθρ. 5 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91, η άδεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος ISOMERAN.

Δραστική ουσία: DEXFENFLURAMINE HYDROCHLORIDE

Μορφή: Κάψουλες 15mg/CAP.

Δικαιούχος: LABORATOIRES SERVIER ΓΑΛΛΙΑΣ

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: SERVIER HELLAS ΕΠΕ.

με βάση τα επιστημονικά πορίσματα που παρουσιάσθηκαν από τον ΕΜΕΑ.

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΕΞΦΑΙΝΦΛΟΥΡΑΜΙΝΗ ΚΑΙ ΦΑΙΝΦΛΟΥΡΑΜΙΝΗ

Στις 22 Οκτωβρίου 1997, πέραν της κοινοποίησης στον ΕΜΕΑ, εκ μέρους ορισμένων κρατών μελών, της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας στην επικράτειά τους των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη, ύστερα από αναφορές παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων, το θέμα παραπέμφθηκε στην CPMP δυνάμει του άρθρου 15α της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου, όπως έχει τροποποιηθεί.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Τα δύο κυριότερα θέματα ασφάλειας που εξετάστηκαν ήταν η πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση (Primary Pulmonary Hypertension, PPH) και οι παθήσεις των καρδιακών βαλβίδων, υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση

Αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών

Επανεξετάστηκαν όλα τα περιστατικά πνευμονικής υπέρτασης που εμφανίστηκαν σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί δεξφαινφλσυραμίνη ή φαινφλουραμίνη (αναφορές μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 1998).

Σε παγκόσμια κλίμακα, πριν από την 1η Ιανουαρίου 1995 (βάση για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δεξφαινφλουραμίνης και της φαινφλουραμίνης κατά την προηγούμενη παραπομπή δυνάμει του άρθρου 12 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου), είχαν συγκεντρωθεί 158 συνολικά αναφορές πνευμονικής υπέρτασης για τις οποίες υπήρχε η υπόνοια ότι επρόκειτο για ανεπιθύμητη ενέργεια, οι περισσότερες από τις οποίες προέρχονταν από την Ευρώπη. Έκτοτε και

μέχρι την 31η Δεκεμβρίου 1998. συγκεντρώθηκαν 212 νέες αναφορές, οι περισσότερες από τις οποίες προέρχονταν από τις ΗΠΑ. Από το σύνολο των 370 περιστατικών πνευμονικής υπέρτασης που αναφέρθηκαν, τα 105 καταχωρίστηκαν ως πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση. Όσον αφορά τα υπόλοιπα περιστατικά, τα συλλεγέντα στοιχεία δεν κατάστησαν δυνατή την περαιτέρω κατάταξή τους.

Οι εκτιμήσεις της συχνότητας εμφανίσεως με βάση τις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών είναι στο σύνολό τους σχετικά παρόμοιες σης ΗΠΑ (1/301 000 ασθενομήνες) και στην Ευρωπαϊκή Ένωση (1/375 000 ασθενομήνες). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι τα περισσότερα περιστατικά που σημειώθηκαν στις ΗΠΑ αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά της δεξφαινφλουραμίνης (Ιούνιος 1996), ενώ πριν από αυτή την ημερομηνία είναι πιθανό ο αριθμός των αδήλωτων περιστατικών να ήταν υψηλός. Συνεπώς, η εκτίμηση της συχνότητας εμφανίσεως είναι πιθανότατα ανακριβής.

Φαρμακοεπιδημιολογικά δεδομένα

Το Μάρτιο του 1995, η έκθεση σχετικά με τη διεθνή μελέτη για την πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (International Primary Pulmonary Hypertension Study, IPPHS) επιβεβαίωσε οπ η χρήση ανορεξιογόνων συσχετίζεται ιδιαίτερα με αυξημένο κίνδυνο πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης (PPH). Στην έκθεση προσδιορίζονται ειδικοί παράγοντες κινδύνου, όπως μεταξύ άλλων ΔΣΜ $>30kg/m^2$ και συνολική διάρκεια αγωγής μεγαλύτερη από 3 μήνες. Ο κίνδυνος αυτός εξετάστηκε διεξοδικά στο πλαίσιο της προηγούμενης διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 12 και αντικατοπτρίζεται στις τροποποιήσεις της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως εγκρίθηκε από την CPMP.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης IPPHS, τα ετήσια περιστατικά πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται ότι κυμαίνονται στα 1-2 περιστατικά ανά 1 000 000 άτομα,

ο δε κίνδυνος πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης πολλαπλασιάζεται επί 30 όταν χρησιμοποιούνται ανορεξιογόνα για διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών.

Η τελική έκθεση της μελέτης IPPHS θεώρησε όλα τα ανορεξιογόνα ως μία ομάδα. Οι φαινφλουραμίνες αποτέλεσαν την πλειοψηφία αυτών. Έκτοτε τα αποτελέσματα που περιορίζονται στα παράγωγα των φαινφλουραμινών αναφέρονται αντίστοιχα («New England Journal of Medicine» της 11ης Φεβρουαρίου 1999). Ο υπολογιζόμενος προσαρμοσμένος λόγος των πιθανοτήτων σύνδεσης των παραγώγων των φαινφλουραμινών με PPH ήταν 6,3 (95% CI 2,5 προς 15,6).

Πολλά ήταν τα ερωτήματα (μερικά μάλιστα αποτέλεσαν θέμα δημοσίευσης) που ανέκυψαν στους κόλπους της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τη μελέτη IPPHS και υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας κατά τη διαδικασία της προσφυγής. Εντούτοις, η CPMP προέβη σε επαναξιολόγηση της μελέτης IPPHS υπό το φως των προβληθέντων επιχειρημάτων και έκρινε ότι αυτά δεν ανέτρεπαν τα πορίσματα της μελέτης. Για το λόγο αυτό, η CPMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εξακολουθούν να ισχύουν τα βάσιμα αποδεικτικά στοιχεία, της μελέτης αυτής που συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης αιτιώδους σχέσης μεταξύ των ανορεξιογόνων και της PPH.

Βαλβιδοπάθειες

Αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών

Η συχνότητα εμφανίσεως βαλβιδοπαθειών που έχουν επιβεβαιωθεί με ηχοκαρδιογράφημα παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις από χώρα σε χώρα, η δε υψηλότερη παρατηρείται στις ΗΠΑ (1/41 000 ασθενομήνες, 1/1 396 000 στην ΕΕ).

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των αναφερθεισών βαλβιδοπαθειών είναι: ασθενείς, κυρίως γυναίκες, στις οποίες χορηγούνται συνήθως ανορεξιογόνα με μέση διάρκεια αγωγής 5 μήνες κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Οι αναφορές αφορούσαν κυρίως ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, η οποία ήταν συμπτωματική τουλάχιστον στον 50% των περιστατικών.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Εκτός από τις τρεις διεξοδικά εξετασθείσες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί στο περιοδικό New England Journal of Medicine (Jick et al,1998, Weissman et al 1998, Khan et al,1998), αναλύθηκαν εκτενώς και άλλες διαθέσιμες μελέτες. Πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένες από τις μελέτες υπήρχαν μόνο σε μορφή περίληψης.

Οι επιδημιολογικές μελέτες μπορούν να ομαδοποιηθούν ως εξής:

- Μελέτες που δεν υποδηλώνουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της δεξφαινφλουραμίνης ή της φαινφλουραμίνης και βαλβιδοπαθειών

Οι Hepp (1998), Biro (1998) και Davidoff (1998) πραγματοποίησαν ηχοκαρδιογραφικές συγκριτικές μελέτες οι οποίες απέτυχαν να βρουν διαφορά μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει αυτές τις ουσίες και εκείνων που δεν τις είχαν λάβει. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές δεν ήταν τυφλές (Hepp και Biro, το στοιχείο αυτό δεν είναι γνωστό για τη μελέτη Davidoff) και/ή περιελάμβαναν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή διάρκειας μυκρότερης των 3 μηνών.

- Μελέτες που υποδηλώνουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της δεξφαινφλουρμίνης ή της φαινφλουραμίνης και των βαλβιδοπαθειών.

Μεταξύ αυτών:

- Η μελέτη του Jick (1998) διαπίστωσε αύξηση των συμπτωματικών βαλβιδοπαθειών που συσχετίζεται με αγωγή με δεξφαινφλουραμίνη ή φαινφλουραμίνη σε πληθυσμό μελέτης.
- Ορισμένες ηχοκαρδιογραφικές μελέτες βρήκαν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της χρήσης δεξφαινφλουραμίνης ή φαινφλουραμίνης και των επεισοδίων παλινδρόμησης αίματος δια των βαλβίδων (Khan, 1998, Weissman 1998, Gardin, 1998, Ryan, 1998, μελέτη του Khan με διαβητικούς ασθενείς).
- Ορισμένες από τις μελέτες έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου και της διάρκειας αγωγής (Jick, 1998, Gardin, 1998, Ryan Wyeth-Ayerst, 1999, αρχική μελέτη του PDA, Gross, 1998, Ryan, 1998).
- Ορισμένες από τις μελέτες βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου και της θεραπευτικής δόσης (Gross. 1998, Li, 1998).

Αυτά τα αποτελέσματα που εξαρτώνται από τη δόση και τη διάρκεια της αγωγής, στοιχειοθετούν την ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης. Μπορούν επίσης να ερμηνεύσουν, ενδεχομένως, το γεγονός οτι σε ορισμένες μελέτες μικρής διάρκειας δεν βρέθηκαν βαλβιδοπάθειες, ή, όταν αυτές τεκμηριώθηκαν, ήταν λιγότερο σοβαρές απ’ ό,τι θα κρινόταν με βάση τα κριτήρια του FDA. Ένας άλλος πιθανός λόγος στον οποίο οφείλονται οι διαφορές μεταξύ των με-

λετών μπορεί να συνίσταται στις διαφορές της εκτίμησης της παλινδρόμησης αίματος.

Δεδομένα από περιπτωσιολογικές εκθέσεις και επιδημιολογικές μελέτες Jick et al 1998, Khan et al 1998, Weissman et al 1998, Hepp 1998, Biro & Kustas 1998, Gardin 1998, Shively 1998, Davidoff 1998, Ryan T et al 1999, Kahn et al 1998, Ryan et al 1998, Wee et al 1998, Don Michael et al 1998, Initial FDA Study, Rasmussen et al 1997, Orlandi et al 1998, Gross et al 1998, Griffen & Anchors 1998, Sander et al 1998, Fisher & Rudin 1998, Bowen et al 1998, Fowles et al 1998, Marinella & Berettoni 1997, Prate et al 1992, Evrard 1990, Caccitolo et al 1998, Bowen et al 1997, Li et al 1998, Malak et al 1998, Blackburn et al 1998, Cannistra et al 1997, Cannistra et al 1998, Phinney et al 1998. Khan et al 1998) υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ της χρήσης δεξφαινφλουραμίνης και φαινφλουραμίνης και της εμφάνισης παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς, και κυρίως της αορτικής βαλβίδας.

Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας παρουσίασαν μερικά πρόσφατα δεδομένα, με τη μορφή περιλήψεων, σχετικά με την έκβαση των παθήσεων των καρδιακών βαλβίδων. Οι περιλήψεις αυτές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι βαλβιδοπάθειες που αναφέρονται σε σχέση με τη χρήση ανορεξιογόνων ενδέχεται να παρουσιάζουν στοιχεία υποχώρησης και είναι πιθανόν να μην συνδέονται με κλινικώς σημαντικές επιπλοκές. Ωστόσο, αυτά τα ιδιαίτερα περιορισμένα στοιχεία δεν καθιστούν δυνατή την εξαγωγή οποιουδήποτε σαφούς συμπεράσματος.

Συνολικό συμπέρασμα σχετικά με τις παθήσεις των βαλβίδων της καρδιάς

Περιπτωσιολογικές μελέτες δείχνουν ότι:

- Αυτές οι βαλβιδοπάθειες μπορεί να είναι σοβαρές, σε ορισμένες δε περιπτώσεις χρειάζεται χειρουργική επέμβαση.
- Παρ' όλο που μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί καμιά αύξηση της επίπτωσης της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, ο κίνδυνος αυτός δεν μπορεί να αποκλεισθεί, ούτε ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Δεν υπάρχουν οριστικά δεδομένα σχετικά με την κλινική πορεία (επιδείνωση ή ύφεση) αυτών των βαλβιδοπαθειών.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι:

- Οι πιο πειστικές συγκριτικές μελέτες κλίνουν υπέρ της πραγματικής συσχέτισης μεταξύ δεξφαινφλουραμίνης και φαινφλουραμίνης και της εμφάνισης βαλβιδοπαθειών.
- Η συσχέτιση μπορεί να είναι αιτιολογικής φύσης, γεγονός που υποστηρίζεται από τις επιδράσεις που όπως προτείνεται σε ορισμένες μελέτες εξαρτώνται από τη δοσολογία και τη διάρκεια αγωγής.

Ο επιπολασμός των βαλβιδοπαθειών μπορεί να αυξηθεί ελαφρώς μόνον όταν η διάρκεια αγωγής είναι μικρή, δηλαδή κάτω από 3 μήνες. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να εξηγήσουν το χαμηλό αριθμό αναφορών στην Ευρώπη.

Η συσχέτιση ισχύει για τη δεξφαινφλουραμίνη και τη φαινφλουραμίνη σε μονοθεραπεία. Εξακολουθεί να είναι ασαφές κατά πόσον η συνδυασμένη αγωγή με άλλα ανορεξιογόνα επαυξάνει τον κίνδυνο. Ορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση, τα οποία όμως δεν είναι σαφή διότι υπεισέρχεται το γεγονός ότι κατά τη συνδυασμένη αγωγή η διάρκεια αγωγής είναι μεγαλύτερη.

Οι κλινικές συνέπειες αυτών των βαλβιδοπαθειών δεν μπορούν να τεκμηριωθούν με ακρίβεια ο δε κίνδυνος λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας παραμένει άγνωστος.

Μολονότι δεν έχει καθοριστεί μηχανισμός αιτιώδους σχέσης και παρά τις μεγάλες διαφορές στη συχνότητα των αυθόρμητων αναφορών παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς που συνδέονται με τη χρήση δεξφαινφλουραμίνης και φαινφλουραμίνης, η CPMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία από τις αυθόρμητες αναφορές και ο μεγάλος αριθμός των επιδημιολογικών μελετών υποδηλώνουν ότι υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς σε ασθενείς που λαμβάνουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, μπορούν να συναχθούν τα εξής:

Η δεξφαινφλουραμίνη και η φαινφλουραμίνη σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα προκάλεσαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, το μέσο αποτέλεσμα (διαφορά μεταξύ χρησιμοποιούμενης δραστικής ουσίας και εικονικού φαρμάκου) ήταν μέτριο και δεν ξεπερνούσε ποτέ τα 3-4 kg ανεξάρτητα από τη διάρκεια της αγωγής. Παρ' όλα αυτά, σε μία μονοετή μελέτη INDEX με δεξφαινφλουραμίνη, τα αποτελέσματα ήταν πιο πειστικά, όταν ελήφθησαν υπόψη τα άτομα που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή, δηλαδή οι ασθενείς που έχασαν τουλάχιστον το 10% του αρχικού τους βάρους, που θεωρείται κλινικά σημαντική απώλεια βάρους σε σχέση με τους παράγοντες κινδύνου. Το ποσοστό των ανταποκριθέντων είναι σχεδόν διπλάσιο στην ομάδα της δεξφαινφλουραμίνης από εκείνο της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

- Η μακροχρόνια διατήρηση της μείωσης του βάρους έχει αποδειχθεί για τη δεξφαινφλουραμίνη και τη φαινφλουραμίνη, κατά τη διάρκεια αγωγής για 1 έτος.
- Η μείωση του βάρους δεν συνοδευόταν από αλλαγές της συμπεριφοράς.
- Η μείωση του βάρους δεν προκάλεσε αλλαγή στην κατανομή του λίπους, στοιχείο που είναι αναγνωρισμένος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Οι επιπτώσεις στους παράγοντες κινδύνου όσον αφορά το μεταβολισμό ήταν οι αναμενόμενες ως αποτέλεσμα της απώλειας βάρους και δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στη δεξφαινφλουραμίνη ή τη φαινφλουραμίνη.
- Αμέσως μόλις διεκόπη η αγωγή παρατηρήθηκε ανάκτηση βάρους.

Ο στόχος της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας συνίσταται στην επίτευξη ουσιαστικής κλινικώς και μόνιμης απώλειας βάρους, χάρη στην οποία μπορεί να μειωθούν ο παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων και άλλοι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου καθώς και η σχετική νοσηρότητα και θνησιμότητά τους. Αυτός ο στόχος μπορεί να επιτευχθεί μόνον με μακροχρόνια αγωγή. Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται σε συσσωρευμένες επιστημονικές γνώσεις που έχουν αποκτηθεί με την πάροδο των ετών και αναφέρεται στις τρέχουσες ιατρικές συστάσεις. Επομένως, η περιορισμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της δεξφαινφλουραμίνης και της φαινφλουραμίνης πρέπει να εκτιμηθεί σε σχέση με τα χαρακτηριστικά ασφάλειας που παρουσιάζουν.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η CPMP, αφού εξέτασε τους λόγους της προσφυγής που υπέβαλαν οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας καθώς και όλα τα διαθέσιμα στοιχεία, κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα σχετικά με τη συνολική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα:

Όσον αφορά την ασφάλεια, πέραν του γνωστού κινδύνου πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, ο οποίος έχει ληφθεί πλήρως υπόψη στην απόφαση της 9ης Δεκεμβρίου 1996 της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, φαρμακοεπιδημιολογικά στοιχεία και αυθόρμητες αναφορές παρέχουν ενδείξεις ότι η δεξφαινφλουραμίνη και η φαινφλουραμίνη συσχετίζονται με την εμφάνιση παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς, και κυρίως της αορτικής βαλβίδας.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, η δεξφαινφλουραμίνη και η φαινφλουραμίνη μπορούν να θεωρηθούν ότι έχουν επιδείξει μέτρια οφέλη στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στο πλαίσιο αγωγής διάρκειας ενός έτους. Δεδομένου ότι στόχος μιας αγωγής κατά της παχυσαρκίας πρέπει να είναι η μείωση των κλινικός σχετικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, οι επιπτώσεις της δεξφαινφλουραμίνης και της φαινφλουραμίνης ως προς αυτές τις παραμέτρους δεν είναι σαφείς, ενώ ενδέχεται να είναι επουσιώδεις.

Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας στους λόγους της προσφυγής που υπέβαλαν γραπτώς ανέφεραν ότι δεν υπήρχαν αποδεικτικά στοιχεία από τα οποία να προκύπτει αρνητική σχέση ωφέλειας - κινδύνου για τη δεξφαινφλουραμίνη και τη φαινφλουραμίνη. Η θέση αυτή άλλαξε κατά τις προφορικές εξηγήσεις στη συνεδρίαση της CPMP του Ιουλίου του 1999, όταν οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας παραδέχθηκαν ότι η σχέση ωφέλειας - κινδύνου είναι αρνητική επί του παρόντος και πρότειναν να διατηρηθεί η αναστολή της χρήσης αυτών των ουσιών εν αναμονή της διαθεσιμότητας περαιτέρω στοιχείων. Εντούτοις, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας δεν υπέβαλαν στοιχεία τα οποία να δικαιολογούν την επανεξέταση της γνώμης της CPMP. Επιπλέον, δεν πρότειναν συμπληρωματικές προφυλάξεις για την αντιμετώπιση του προβλήματος που αφορά την ασφάλεια, ήτοι των παθήσεων των βαλβίδων της καρδιάς.

Για το λόγο αυτό, η CPMP, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά ασφάλειας και την περιορισμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου της δεξφαινφλουραμίνης και της φαινφλουραμίνης είναι δυσμενής και εισηγήθηκε την αφαίρεση των αδειών κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη.

ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Τον Απρίλιο του 1999

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη, η οποία έγινε βάσει του άρθρου 15α της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου, όπως έχει τροποποιηθεί
- η επιτροπή συμφώνησε ότι υπάρχει ιδιαίτερη ανησυχία ως προς την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη σχετικά με τον κίνδυνο πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης και βαλβιδοπαθειών και ότι συνεπώς τα χαρακτηριστικά ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη δεν είναι αποδεκτά υπό κανονικές συνθήκες χρήσης
- η επιτροπή συμφώνησε ότι, λαμβανομένων υπόψη των στόχων της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη είναι περιορισμένη, δεδομένου ότι το αποτέλεσμα που έχει η απώλεια βάρους στους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων και σε άλλους αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου μπορεί να επιτευχθεί μόνον μετά από μακροχρόνια αγωγή
- η επιτροπή έκρινε κατά συνέπεια ότι η σχέση ωφέλειας / κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη είναι δυσμενής και ότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να κυκλοφορούν στην αγορά, και ότι, για το λόγο αυτό, πρέπει να ανακληθούν οι άδειες κυκλοφορίας τους.

Το Μάιο του 1999, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας άσκησαν προσφυγή κατά της γνώμης της CPMP. Η CPMP εξέτασε τους λόγους της προσφυγής και άκουσε τις προφορικές εξηγήσεις των κατόχων των αδειών κυκλοφορίας κατά τη συνεδρίαση της του Ιουλίου του 1999. Η CPMP ενέκρινε τελική γνώμη την 31η Αυγούστου 1999, εισηγούμενη εκ νέου την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη και την αναθεώρηση του παραρτήματος Ι της γνώμης της της 22ας Απριλίου 1999.

Κατά συνέπεια, ο ΕΜΕΑ εισηγείται την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη .

Η Διευθύντρια

ΙΟΥΛΙΑ ΓΙΩΤΑΚΗ

(3)

Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος PROPOFOL - LIPURO[R]

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Με την απόφαση με αρ. 1905/6.4.2000 του ΕΟΦ χορηγήθηκε, βάσει των διατάξεων του άρθρου 3 της παραγράφου 1 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91, άδεια κυκλοφορίας στο φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα PROPOFOL - LIPUROR2

Δραστική ουσία: PROPOFOL

Μορφή: Γαλάκτωμα για ενδοφλέβια έγχυση 1% W/V.

Δικαιούχος: B. BRAUN MELSUNGEN AG, GERMANY

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: Κ. Α. ΠΑΠΑΕΛΛΗΝΑΣ (ΕΛΛΑΣ) ΑΕΒΕ.

Η Διευθύντρια

ΙΟΥΛΙΑ ΓΙΩΤΑΚΗ

(4)

Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος CALCIUM - D - SANDOZ

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Με την απόφαση αρ. 27584/99/23.3.2000 ΤΟΥ ΕΟΦ χορηγήθηκε, βάσει των διατάξεων του άρθρου 3 της παρα-

γράφου 1 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91, άδεια κυκλοφορίας στο φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα CALCIUM - D - SANDOZ

Δραστική ουσία: CALCIM CARBONATE + CHOLECALCIFEROL

Μορφή: Αναβράζον δισκίο (600mg + 400 iu)/TAB.

Δικαιούχος: NOVARTIS AG, SWITZERLAND

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: NOVARTIS (HELLAS) AEBE.

Η Διευθύντρια

ΙΟΥΛΙΑ ΓΙΩΤΑΚΗ

(5)

Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού σκευάσματος CARD/DPCA/FRESENIUS

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Με τις αποφάσεις αρ. 40660/99, 40662 & 40178/99/ 7.4.2000 του ΕΟΦ χορηγήθηκε, βάσει των διατάξεων του άρθρου 3 της παραγράφου 1 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91, άδεια κυκλοφορίας στο φαρμακευτικό σκεύασμα CAPD/DPCA/FRESENIUS

Δραστική ουσία: Ηλεκτρολύτες - Γλυκόζη

Μορφή: Διάλυμα περιτοναϊκής διαπίδυσης (κάθαρσης).

Δικαιούχος: FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY.

Η Διευθύντρια

ΙΟΥΛΙΑ ΓΙΩΤΑΚΗ

(6)

Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος CLARO

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Με τις αποφάσεις me αρ. 42832/99/11.4.2000 του ΕΟΦ χορηγήθηκε, βάσει των διατάξεων του άρθρου 3 της παραγράφου 1 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91, άδεια κυκλοφορίας στο φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα CLARO

Δραστική ουσία: CALCIUM FOLINATE

Μορφή: α) Δισκία 15 mg/TAB

β) Κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα 15mg/SINGLE/DOSE.

Δικαιούχος: ITALFARMACO ITF INTERNATIONAL S.A. LUXEMBURG

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: ITF HELLAS S.A.

Η Διευθύντρια

ΙΟΥΛΙΑ ΓΙΩΤΑΚΗ

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ